

腎機能低下と副作用の発現（3）

前回、前々回と同じテーマで話を進めてきました。105号では腎消失型薬剤の見分け方、106号では腎機能低下の指標である GFR などの定義の話と腎機能低下時の投与量調整についての話でした。

今回は投与間隔を延長した場合の話になります。

1) 投与間隔を開けるとは？

腎障害時は腎消失型薬剤の薬物血中濃度が上がり、副作用が出やすくなりますから、とにかく量を減らせば良いというので前回は健常な時より薬物を減らす式を用いて投与量の減量の目安を示したのですが、今回は投与量を同じにして投与する間隔を延ばしても腎障害患者さんにダメージの少ない投与方法になるのではないかと話です。

2) 投与量補正指数 G のもう一つの形

前回は G を $G = 1 - fu \times \left(1 - \frac{C_{cr}(\text{腎})}{C_{cr}(\text{健})}\right)$ とおくと **投与量(腎障害) = G × 投与量(健常時)** となって腎障害時の投与量が求まるとしましたが、G は次でも表現できることが分かっています。

$$G = \frac{K_{el}(\text{腎})}{K_{el}(\text{健})} \quad (\text{腎：腎障害時、健：健常時}) \dots \textcircled{1}$$

Kel とは、薬物の消失速度定数と呼ばれるもので、血中からどれくらいの割合で薬物が消失していくかを表わしています。腎障害時は血中から排泄される速度も遅くなるため、 $K_{el}(\text{腎}) < K_{el}(\text{健})$ の関係があります。消失が遅いものほど少なめの量を投与すればよいということです(①の関係は下記の②式の τ を一定にして Dose を変える条件にすると導けます)。

3) 投与間隔への応用

ところで、半減期の約 4 倍以下の投与間隔で薬を投与すると、蓄積が起こり、ある一定の値(定常状態)になるまで血中濃度は増加し続けます。定常状態の時は血中に入る単位時間あたりの薬物量と血中から出ていく薬物量が等しい状態なので、平均血中濃度 (C_{ssave}) は下記の式で表現できることが分かっています。左辺が血中に入る単位時間あたりの薬物量、右辺が出ていく薬物量を表わします。

$$\frac{F \cdot \text{Dose}}{\tau} = C_{ssave} \cdot V_d \cdot K_{el} \quad \text{整理すると} \quad C_{ssave} = \frac{F \cdot \text{Dose}}{V_d \cdot K_{el} \cdot \tau}$$

(τ : 投与時間、F : 吸収率、C_{ssave} : 平均血中濃度、V_d : 分布容積)

今回は腎機能低下状態でも健常時と同じ投与量にして、投与間隔を延ばした条件で、定常状態の平均血中濃度が等しくなるようにすればよいので下記の関係になります。

$$\frac{F \cdot \text{Dose}}{V_d \cdot K_{el}(\text{健}) \cdot \tau(\text{健})} = \frac{F \cdot \text{Dose}}{V_d \cdot K_{el}(\text{腎}) \cdot \tau(\text{腎})} \dots \textcircled{2}$$

ここで F と Dose と V_d は定数として扱えますから、下記のように変形して投与間隔の式が出ました。

$$\tau(\text{腎}) = \tau(\text{健}) \times \frac{K_{el}(\text{健})}{K_{el}(\text{腎})} = \tau(\text{健}) \times \frac{1}{G} \dots \textcircled{3}$$

4) 前回 106 号の患者 A さんの場合はどれくらいの投与間隔が適当か？

前回 106 号の計算から患者 A さんの G は 0.364 でした。もともとガスター錠 1 回 20mg を 1 日 2 回服用していましたから、投与間隔 τ (健) を 12 時間とします。

③の式にそれらを入れると、 τ (腎) = 12h × (1 ÷ 0.364) = 33 時間という結果となりました。

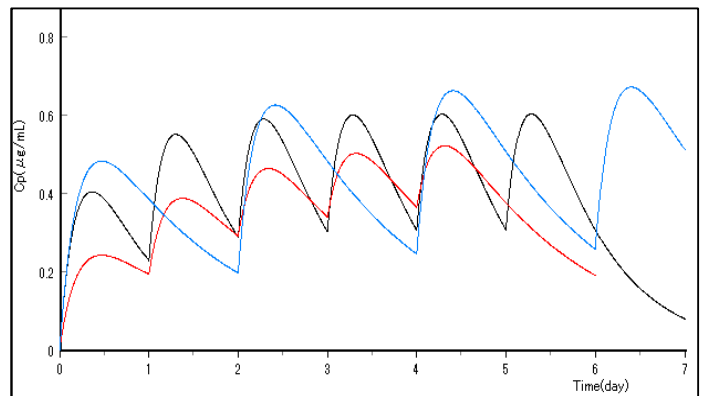
つまり、1 回 20mg を 33 時間毎に投与すると、平均血中濃度が健常人で 1 回 20mg を 1 日 2 回服用した時と同じパターンになるというわけです。

しかし、33 時間とは中途半端な数字で、ある朝 8 時に服用したら、翌日の午後 5 時に服用しなければいけません。コンプライアンスにかなり悪い影響を与えそうです。

添付文書では Ccr が 30 以下であれば 1 回 20mg を 2～3 日に 1 回という方法も紹介されています。今回は 30 を少しですが上回っていますし、コンプライアンスも考えてやはり前号での結論通り、1 日 1 回 20mg の服用で様子を見た方が妥当なのかもしれません。

5) 投与量を減らすのと投与間隔を開けるのとの違い (一般論)

ここでは、これまで示してきた投与量を減らす場合と投与間隔を開ける場合で、血中濃度の推移がどのように異なるかをグラフで示してみました。黒線を健常人のある薬物の体内動態として、腎機能障害により半減期が 2 倍になった場合を考えてみました。赤線は投与量を半分に投与間隔を同じにした場合、青線は投与量は同じで投与間隔を 2 倍にした場合を想定した血中濃度の推移です。



いずれの場合も平均血中濃度は同じになりますが、赤線は定常状態に達するのが健常人(黒線)より遅い、上下動の振れ幅が少ない、定常状態における最高血中濃度が低め。一方で、青線は上下動の振れ幅が大きく、投与初期から最高血中濃度が高めだが、定常状態に達するのは赤線と同じ。という特長があります。

一日中一定の血中濃度を保ってほしい血圧の薬では、上下動の安定している赤線の方法が好ましいと思われます。また Cmax/MIC が指標になるニューキノロン系は青線が良いかもしれません。

6) まとめ

水を差すようですが、推算糸球体ろ過量はあくまで推定式です。その正確度は 75% の症例が実測の GFR ± 30% の範囲に入る程度です。より正確な評価をするにはインスリンクリアランスやクレアチンクリアランス検査という手間のかかる検査が必要です。しかし、薬局の立場で患者さんから比較的容易に入手できるデータ血清クレアチニン値を生かさない法はないと思います。腎機能評価で何もない手さぐり状態の中では有力な手がかりとなるはずで。

日々の実務上、投与計画まで関与するのはなかなか困難とは思いますが、どの薬剤が腎消失型薬剤であるかを知り、患者さんからの情報収集で腎機能低下の情報を得たら、薬理作用の延長上の副作用が出ていないかどうか、もしくは患者さんから副作用の訴えがあったら、対象薬剤に腎消失型薬剤が含まれていないかと腎機能の低下がないかを確認して、安全安心な薬物療法につなげることができれば良いと思うのです。

とは言え、副作用の発見は受診順から見ても医師の段階で多く発見されます。処方変更があって初めて私たちには副作用があったと患者から聞くことが多いと思います。その際の我々の役割は副作用のあった薬剤が再度その患者さんに投与された際に確実にチェックできることです。そして医師のチェックを逃れてきた数少ない副作用を見逃さないという役割もあるでしょう。

最近の個別指導では薬理的な評価も具体的に記載するようにとの指摘もあるようです。単に〇〇の副作用がでた。と記載するのではなく、腎機能低下による腎消失型薬剤過量にとまなう副作用発現とでも記載しておけばよいのかもしれない。

【105号～107号の参考資料】

CKD診療ガイド 2012、日本腎臓学会編。菅野 彊；臨床薬物動態理論の応用（2001年）、医薬ジャーナル。加藤基浩；はじめての薬物速度論（2008年）、南山堂。各種添付文書&インタビューフォーム。足立メモ；私にはここまでしか分からない薬物動態学(2012年)

腎機能障害で薬用量の調整が必要な薬剤（CKD治療ガイド 2012年より抜粋）

以下に普段よく目にするかもしれない薬品について腎障害時に注意すべき薬品をリストアップしてみましたので、参考にしてください。なお、CKD診療ガイド 2012は日本腎臓学会のホームページで無料で公開されています。ダウンロードも可能になっていました。具体的調整量はガイドを参照。

薬効分類	一般名	商品名	備考
β遮断薬	アテノロール	テノーミン	Ccr 別に減量
	カルテオロール	ミケラン	Ccr 別に減量
	ビソプロロール	メインテート	Ccr 別に減量
	メトプロロール	セロケン	腎健常者と同じ
ACEI	イミダプリル	タナトリル	低用量からの開始
	デラプリル	アデカット	Ccr 別に減量
ARB	全般		低用量から開始
Ca拮抗薬	全般		腎健常者と同じ
抗不整脈薬	ジソピラミド	リスモダン	Ccr 別に減量
	シベンゾリン	シベノール	Ccr 別に減量
	ピルジカイニド	サンリズム	Ccr 別に減量
強心薬	ジゴキシン	ジゴキシン	Ccr 別に間隔延長
サイアザイド系利尿薬	全般		基本的に健常者と同じ
ループ系	フロセミド	ラシックス	腎健常者と同じ
麻薬	オキシコドン	オキシコンチン	腎健常者と同じ、慎重
	コデインリン酸	リンコデ	Ccr 別に減量
	フェンタニル	デュロテップ	腎健常者と同じ、慎重
	モルヒネ	MS コンチンなど	Ccr 別に減量
非麻薬性鎮痛薬	トラマトール/アセトアミノフェン	トラムセット	Ccr 別に減量
	ブプレノルフィン	ノルスパンテープ	腎健常者と同じ
NSAID	全般		重篤時禁忌（機能悪化）
末梢性神経障害性疼痛	プレガバリン	リリカ	Ccr 別に減量
ベンゾジアゼピン系睡眠薬	全般		腎健常者と同じ
非定型抗精神病薬	パリペリドン	インヴェガ	Ccr 別に減量
	リスペリドン	リスパダール	最大投与量制限
	クロザピン	クロザリル	慎重（腎機能悪化）
	上記以外全般		腎健常者と同じ
抗てんかん薬	ガバペンチン	ガバペン	Ccr 別に減量
	トピラマート	トピナ	Ccr 別に減量
	バルプロ酸 Na	デパケン	腎健常者と同じ
	レベチラセタム	イーケブラ	Ccr 別に減量
アルツハイマー治療薬	ガラントミン	レミニール	減量して使用
	ドネペジル	アリセプト	腎健常者と同じ
	メマンチン	メモリー	Ccr 別に減量

回覧

薬効分類	一般名	商品名	備考
パーキンソン病薬	プラミペキソール	ビ・シフロール	Ccr 別に調整あり
	ロピニロール	レキップ	腎健常者と同じ、慎重
抗凝固・抗血小板剤	アスピリン	バイアスピリン・バファリン 81	腎健常者と同じ
	エドキサバン	リクシアナ	Ccr 別に減量&禁忌
	クロビドグレル	ブラビックス	腎健常者と同じ
	ダビガトラン	ブラザキサ	Ccr 別に減量&禁忌
	チクロピジン	パナルジン	腎健常者と同じ
	ワルファリン	ワーファリン	重篤時は原則禁忌
	H2 遮断薬	ラフチジン	プロテカジン
上記以外の H2 遮断薬		ガスター、ザンタック等	Ccr 別に減量
プロトンポンプ阻害薬	全般	タケプロン、パリエット等	腎健常者と同じ
消化器官用薬	ドンペリドン	ナウゼリン	腎健常者と同じ
	メトクロプラミド	プリンペラン	Ccr 別に減量
スタチン系薬	ロスバスタチン	クレストール	Ccr 別に調節
	上記以外のスタチン系	メルゾル、リピトール等	腎健常者と同じ
フィブラート系薬	クリノフィブラート	リポクリン	腎健常者と同じ
	上記以外のフィブラート系	リピディル、ベザトール	Ccr 別に減量&禁忌
スルホニルウレア薬	全般	ダホール、アマール等	重篤例は禁忌
ビグアナイド系薬	全般	メグルコ、ジベトス等	Ccr 別に減量&禁忌
DPP4 阻害薬	アログリプチン	ネシーナ	Ccr 別に減量
	シタグリプチン	ジャヌビア、グラクティブ	Ccr 別に減量&禁忌
	ビルダグリプチン	エクア	腎健常者と同じ、慎重
	リナグリプチン	トラゼンタ	腎健常者と同じ
高尿酸血症治療薬	アロプリノール	ザイロリック	Ccr 別に減量
	フェブキソスタット	フェブリク	Ccr に応じ、慎重
	ベンズプロマロン	ユリノーム	腎機能低下で効果減
抗アレルギー薬	アゼブチン、エバステル、アレジオン、ザジテン、オロン、ゼスラン、キプレス、クラリチン、セルテクト(慎重)		腎健常者と同じ
	アレロック、ジルテック、アレグラ、列オン、ザイザル		Ccr 別に減量。禁忌も有
喘息治療薬	テオフィリン	テオトール、エフィル等	腎健常者と同じ
関節リウマチ薬	メトトレキサート	リウマトレックス	禁忌
	ブシラミン	リマチル	禁忌(腎障害誘発)
	サザンサルファピリジン	アザルフィジン EN	腎健常者と同じ
ペニシリン系薬	アモキシシリン	サシリン、パセチン	Ccr 別投与間隔延長
セフェム系薬	全般	フロモックス、セフトン、メイクト等	Ccr 別減量&投与間隔
マクロライド系薬	アジスロマイシン	ジスロマック	腎健常者と同じ
	クラリスロマイシン	クラリス、クラリット	Ccr 別投与回数減
ニューキノロン系薬	全般 (但しアバロックスを除く)		Ccr 別調整必要
抗真菌薬	イトラコナゾール	イトリゾール	腎健常者と同じ
抗ヘルペスウイルス薬	全般	バルトレックス、ファミビル	Ccr 別調整必要
抗インフルエンザ薬	オセルタミビル	タミフル	Ccr 別調整必要